Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 199 del 27 agosto 2012 - Serie generale

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 27 agosto 2012** **SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI**

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

AVVISO AL PUBBLICO

Si comunica che il punto vendita Gazzetta Ufficiale sito in via Principe Umberto, 4 è stato trasferito nella nuova sede di Piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma

N. 176

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 27 luglio 2012.

Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

S O M M A R I O

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 27 luglio 2012.

Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco ed in particolare il comma 13;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, ed in particolare l'art. 19;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* (*G.U.*) n. 300 del 23 dicembre 1996 ed in particolare l'art. 1, comma 4;

Visto il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, da erogarsi a totale carico del Servizio sanitario nazionale qualora non esista valida alternativa terapeutica, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996 n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996 n. 648;

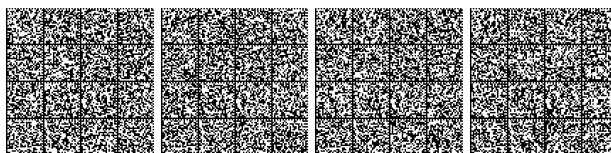
Visto l'art. 3, commi 2, 4 e 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale.* n. 39 del 17 febbraio 1998, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 142 del 21 giugno 2006, recante attuazione della direttiva 2001/83/CR (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 219, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003, recante attuazione della direttiva 2001/20/CR relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

Vista la legge 27 dicembre 2006, n. 296, recante disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007), in particolare l'art. 1, comma 796, lettera *z)*;

Vista la nota del Ministro della salute n. DGFDM/SDG/P/5106/1.4.c.b del 12 febbraio 2007, finalizzata a continuare ad assicurare agli assistiti trattamenti indispensabili e appropriati alle loro specifiche condizioni patologiche, attraverso la revisione e l'aggiornamento dell'elenco dei farmaci predisposto in attuazione dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge n. 536 del 1996;

Considerato il Regolamento (CE) N. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004, finalizzato ad agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di medicinali per uso pediatrico e recante disposizioni per gli Stati Membri sulla necessità di raccogliere i dati disponibili su tutti gli impieghi esistenti dei medicinali nella popolazione pediatrica;

Ritenuto di integrare ed aggiornare l'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, predisposto in attuazione dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, sopra citato, inserendo in un nuovo distinto allegato i farmaci con uso consolidato nel trattamento di alcune patologie pediatriche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio;

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella riunione del 16 e 17 luglio 2012 - Stralcio Verbale n. 1;

Tenuto conto degli approfondimenti effettuati nel corso della riunione del Gruppo tecnico delle Regioni sul tema dell'off-label in data 3 aprile 2007;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al Registro «Visti Semplici», Foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco;

Determina:

Art. 1.

1. L'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/96, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, citato in premessa, e già aggiornato come da determinazione 20 gennaio 2010, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 22 del 28 gennaio 2010, è ulteriormente integrato mediante l'aggiunta, alla specifica sezione concernente i medicinali che possono essere utilizzati, in ambito pediatrico, per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate, delle liste costituenti gli allegati P3-P9, che ne costituiscono parte integrante, relative ai farmaci con uso consolidato, sulla base dei dati della letteratura scientifica, nell'utilizzo di:

1. anestetici: Lista P3

e nel trattamento di:

2. patologie gastrointestinali: Lista P4 (ATC = A)

3. patologie del sangue e organi eritropoietici: Lista P5 (ATC = B)

4. patologie dermatologiche: Lista P6 (ATC = D)

5. patologie dell'apparato genito-urinario e ormoni sessuali: Lista P7 (ATC = G e H)

6. patologie del sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico: Lista P8 (ATC = M ed N)

7. patologie dell'apparato respiratorio: Lista P9 (ATC = R)

2. L'utilizzo dei medicinali di cui all'elenco del comma 1 (limitatamente alla specifica sezione in cui sono inserite le liste costituenti gli allegati P1- P9), non comporta l'obbligo di trasmissione dei dati individuati dall'art. 4 (monitoraggio clinico) e dall'art. 6 (spesa farmaceutica) del provvedimento CUF datato 20 luglio 2000, citato in premessa.

Art. 2.

I medicinali inclusi nell'elenco di cui all'art. 1 sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale nel rispetto delle estensioni di indicazioni riportate nell'elenco medesimo.

Art. 3.

L'elenco dei medicinali di cui all'art. 1, può essere sottoposto a revisione con cadenza periodica.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 27 luglio 2012

Il direttore generale: PANI

ALLEGATO P3 – LUGLIO 2012

FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

LISTA ANESTETICI

Principi attivi	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Richiesta di utilizzo off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno dell'indicazione terapeutica richiesta	Indicazione pediatrica Guida Uso Farmaci nei Bambini 2003	Indicazione pediatrica BNF for Children 2010-2011	Note
Anestetici endovenosi							
Tiopentone sodico	Nessuna	Nessuna	Utilizzo per induzione di AG a partire dall'età neonatale.	BNF Baiocchi et al. Quality control of sedation for diagnostic procedures in paediatric patients (waiting for guidelines). Minerva Anestesiol 2002; 68:911-7 Bhutada et al. Randomized controlled trial of thiopental for intubation in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000;82:F34-7	Indicato per induzione di AG a partire dall'età neonatale, anche in infusione continua.	Indicato per induzione di AG a partire dall'età neonatale. Indicato per il trattamento dello stato di male epilettico a partire dall'età neonatale.	
Ketamina	Nessuna	Nessuna	Utilizzo per somministrazione ev, im, er e infusione continua. Utilizzo per induzione e mantenimento di AG dall'età neonatale e in premedicazione sopra 1 mese.	BNF Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children. Parker RI et al. Pediatrics 1997;99:427-431 Zanette G et al. Comparison between ketamine and fentanyl-droperidol for rectal premedication in children: a randomized placebo controlled trial. J.Anesth 2010; 24(2):197-203. Lee-Jayaram JJ e at. Ketamine/midazolam versus etomidate/fentanyl procedural sedation for paediatric orthopedic reductions. Pediatr Emerg	Indicata in premedicazione per os a partire da 1 mese di vita. Indicata per induzione e mantenimento di AG per via ev a partire dall'età neonatale. Indicata per induzione di AG per via im da 1 mese.	Indicata per somministrazione ev, im e infusione continua. Indicata per induzione e mantenimento di AG a partire dall'età neonatale e in premedicazione a partire da 1 mese.	PA è elencato nella Therapeutic List Anesthesiology. Una survey ne suggerisce la superiorità in associazione con midazolam rispetto all'associazione con fentanyl/midazolam (Migita RT, Klein EJ, Garrison MM. Sedation and analgesia for pediatric fracture reduction in the emergency department: A systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:46–51.)

ALLEGATO P3 – LUGLIO 2012

Principi attivi	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Richiesta di utilizzo off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno dell'indicazione terapeutica richiesta	Indicazione pediatrica Guida Uso Farmaci nei Bambini 2003	Indicazione pediatrica BNF for Children 2010-2011	Note
				Care 2010; 26(6):408-12. Migita RT, Klein EJ, Garrison MM. Sedation and analgesia for pediatric fracture reduction in the emergency department: A systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:46–51.			
Anestetici inalatori							
Sevoflurane	● induzione e mantenimento di AG	Autorizzato per induzione e mantenimento di AG a partire da 1 mese.	Utilizzo per induzione e mantenimento di AG a partire dall'età neonatale.	BNF Prospective comparison of sevoflurane and desflurane in formerly premature infants undergoing inguinal herniotomy. Sale SM et al. British Journal of Anaesthesia 2006;96(6):774–8 Hassid S et al.Randomized controlled trial of sevoflurane for intubation in neonates. Paediatr Anesth 2007;17(11):1053-8.	Non trattato	Indicato per induzione e mantenimento di AG dall'età di 1 mese	
Protossido di azoto	Nessuna	nessuna	Utilizzo dall'età neonatale come blando anestetico e analgesico; indicato in associazione con altri anestetici per AG.	BNF Self-administered nitrous oxide (Entonox) for the management of procedural pain. Bruce E, Franck L. Paediatric Nursing 2000;12:15-19 Reinoso Barbero et al. Equimolar nitrous oxide/oxigen versus placebo for procedural pain in children: a randomized trial. Pediatrics 2011;127(6):e1464-70.	Indicato dall'età neonatale come blando anestetico e analgesico; indicato in associazione con altri anestetici per AG.	Indicato dall'età neonatale come blando anestetico e analgesico; indicato in associazione con altri anestetici per AG.	
Sedativi e ansiolitici							

ALLEGATO P3 – LUGLIO 2012

	Principi attivi	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Richiesta di utilizzo off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno dell'indicazione terapeutica richiesta	Indicazione pediatrica Guida Uso Farmaci nei Bambini 2003	Indicazione pediatrica BNF for Children 2010-2011	Note
	Diazepam	MICROPAM: Come antiepilettico: convulsioni incluso convulsioni febbrili nei bambini. Come sedativo: prima di esami e trattamenti esplorativi. NOAN: Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.	MICROPAM: Uso rettale: - bambini fino a tre anni: 5 mg - bambini oltre i 3 anni: 10 mg Nei bambini di età inferiore ad un anno, diazepam potrebbe essere usato come profilassi intermittente di convulsioni febbrili. La dose usuale è 0,5-1 mg/Kg. NOAN Gocce: Da 6 mesi fino a 3 anni, 5-30 gocce (pari a 1-6 mg di diazepam) al giorno; dai 4 ai 14 anni, 20-60 gocce (pari a 4-12 mg di diazepam) al giorno	Utilizzo in premedicazione per via ev e per os a partire da 1 mese di vita.	BNF Ramesh VJ et al. Comparative study of oral clonidine and diazepam as premedicants in children. Int J Clin Pharmacol Ther 1997;35(5):218-21	Indicato in premedicazione per os a partire da 1 mese; indicato in sedazione durante procedure per via ev da 1 mese, per via rettale da 1 anno.	Indicato in premedicazione per via ev e per os a partire da 1 mese; indicato in premedicazione per via rettale a partire da 1 anno.	
Curari								
	Dantrolene	● trattamento dell'ipertermia maligna	DANTRIUM: Infondere subito DANTRIUM per via endovenosa rapida continua alla dose iniziale di 1 mg/kg sia nell'adulto, sia nel bambino non appena l'ipertermia maligna viene diagnosticata.	Utilizzo per trattamento dell'ipertermia maligna per via ev al di sopra di 1 mese.	BNF By rapid intravenous injection Child 1 month–18 years initially 2–3 mg/kg, then 1 mg/kg repeated as required (total max. dose 10 mg/kg)	Indicato per il trattamento dell'ipertermia maligna per via ev al di sopra di 1 mese.	Indicato per il trattamento dell'ipertermia maligna per via ev al di sopra di 1 mese.	Non ci sono studi a supporto dell'età considerata dalla la rarità della condizione. Case report sono riportati in letteratura ma per bambini e adolescenti.
Analgesici								
	Morfina	● premedicazione ● trattamento del dolore acuto ● trattamento del dolore cronico	Autorizzata in premedicazione per via im nel bambino. Autorizzata nel trattamento del dolore acuto per via sc, im e ev a partire dall'età neonatale.	Utilizzo nel trattamento del dolore per os e rettale a partire da 1 mese. Utilizzo	BNF Association of Paediatric Anesthesists (APA): good practice in postoperative and procedural pain	Indicata in premedicazione per via im e ev sopra 1 mese di vita. Indicata nel	Indicata nel trattamento del dolore per via sc, ev dall'età neonatale, per os e rettale a	<u>L'utilizzo della morfina in tutte le età è richiesto anche nella therapeutic need list.</u>

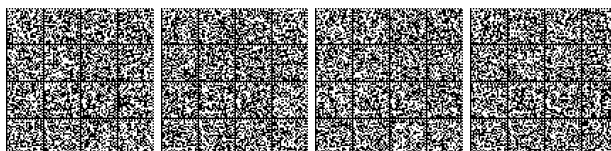
ALLEGATO P3 – LUGLIO 2012

Principi attivi	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Richiesta di utilizzo off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno dell'indicazione terapeutica richiesta	Indicazione pediatrica Guida Uso Farmaci nei Bambini 2003	Indicazione pediatrica BNF for Children 2010-2011	Note
	● sedazione ICU	Autorizzata nel trattamento del dolore cronico per os a partire da 1 anno di vita. ORAMORPH: Contenitore monodose: Bambini tra i 6 e i 12 anni: la dose massima è di 5-10 mg (1/2-1 contenitore monodose da 10 mg) ogni 4 ore Soluzione orale:Bambini tra i 6 e i 12 anni: la dose massima è di 5-10 mg ogni 4 ore (pari a 0,25–0,5 ml oppure a 4-8 gocce) Bambini tra 1 e i 5 anni: la dose massima è di 5 mg ogni 4 ore (pari a 0,25 ml oppure a 4 gocce) Si sconsiglia l'impiego nei bambini di età inferiore a 1 anno. Sciroppo:Bambini tra i 6 e i 12 anni: La dose massima è di 5-10 mg (2,5-5 ml) ogni 4 ore Bambini tra 1 e i 5 anni: La dose massima è di 5 mg (2,5 ml) ogni 4 ore Si sconsiglia l'impiego nei bambini di età inferiore a 1 anno.	come analgesico adiuvante per via epidurale nel bambino.	(2008). http://www.apagbi.org.uk/ Kart T et al. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on literature review: part 1 - Pharmacokinetics. Paediatr Anaesth 1997a;7(1):5-11 Kart T et al. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on literature review: part 2 - Clinical use. Paediatr Anaesth 1997b;7(2):93-101 Stuth EA et al. Paediatr Anaesth. 2011;21:441-53 The effect of caudal vs intravenous morphine on early extubation and postoperative analgesic requirements for stage 2 and 3 single-ventricle palliation: a double blind randomized trial.	trattamento del dolore acuto per via ev dall'età neonatale. Indicata per dolore cronico e cure palliative per os, per via rettale, sc e im al di sopra di 1 mese.	partire da 1 mese.	
Ibuprofene	● trattamento dell'iperpiressia ● trattamento del dolore acuto	Autorizzato per iperpiressia e dolore per os sopra 5 kg o sopra 3 mesi. ANTALFEBAL Bambini, sospensione orale dai 6 mesi. Per dolore da lieve a moderato e febbre. FEVRALT sospensione orale. Per la febbre e per il dolore di diversa	Utilizzo per il dolore, l'infiammazione e l'iperpiressia a partire da 1 mese per os.	BNF Guida Uso Farmaci nei Bambini 2003	Indicato per il dolore, l'infiammazione e l'iperpiressia a partire da 1 mese per os.	Indicato per il dolore, l'infiammazione e l'iperpiressia a partire da 1 mese per os.	Numerosi studi sono disponibili per la richiesta di uso off-label nella fascia di età considerata. Bisogno terapeutico evidenziato anche nelle liste TN.

ALLEGATO P3 – LUGLIO 2012

Principi attivi	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Richiesta di utilizzo off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno dell'indicazione terapeutica richiesta	Indicazione pediatrica Guida Uso Farmaci nei Bambini 2003	Indicazione pediatrica BNF for Children 2010-2011	Note
		natura Fevralt può essere somministrato ai lattanti dai 3 mesi di età o dal peso superiore a 5 kg					
Ketorolac	● trattamento del dolore acuto postoperatorio	Non autorizzato come analgesico al di sotto di 16 anni.	Utilizzo per il trattamento del dolore acuto per via os e im a partire da 16 anni di vita, ev a partire da 6 mesi.	BNF Cohen MN et al. Pharmacokinetics of single dose intravenous ketorolac in infants aged 2-11 months. Anaesth Analg 2011;112(3):655-60. Lynn Am et al. Postoperative ketorolac tromethamine use in infants aged 6-18 months: the effects on morphine usage, safety assessment and stereo-specific pharmacokinetics. Anest Analg 2007;104(5):1040-51	Non trattato	Indicato per il trattamento del dolore acuto postoperatorio per via os e im a partire da 16 anni di vita, ev a partire da 6 mesi.	Non sono disponibili lavori scientifici pubblicati nell'indicazione proposta
Anestetici locali							
Prilocaina + Lidocaina	Nessuna	Nessuna EMLA crema: Interventi minori ad es.: venipuntura e interventi di chirurgia minore (es. circoncisione) a partire da 1 mese	Indicata a partire dell'età neonatale, ad esclusione del neonato pretermine, per applicazione topica.	BNF EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle inserction. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jul 19;3:CD004236. Lander JA et al.	Indicata a partire da 1 mese per applicazione topica.	Indicata a partire dell'età neonatale, ad esclusione del neonato pretermine, per applicazione topica.	
Varie							
Codeina	● analgesia	Autorizzata per il trattamento del dolore per os nel bambino a partire da 1 anno.	Utilizzo per il trattamento del dolore per os, per via rettale, sc, im a partire dall'età neonatale.	BNF APA:www.apagbi.org.uk/	Indicata per il trattamento del dolore per os, per via rettale e im dall'età neonatale.	Indicata per il trattamento del dolore per os, per via rettale, sc, im a partire dall'età neonatale.	
Atropina	● premedicazione	Autorizzata in premedicazione via ev, sc, im nel bambino. Non autorizzato come antimuscarinico	Indicata in premedicazione per os, per via sc, im	BNF Preparing for pediatric emergencies: drugs to	Indicata per via sc, im, ev e per os in premedicazione e	Indicata in premedicazione per os, per via sc, im	Non sono stati reperiti lavori in età neonatale. Esistono lavori in età

ALLEGATO P3 – LUGLIO 2012

	Principi attivi	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Richiesta di utilizzo off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno dell'indicazione terapeutica richiesta	Indicazione pediatrica Guida Uso Farmaci nei Bambini 2003	Indicazione pediatrica BNF for Children 2010-2011	Note
			e per la bradicardia intraoperatoria. No reperite schede	dall'età neonatale. Indicata per la bradicardia intraoperatoria e come antimuscarinico dall'età neonatale.	consider. Hegenbarth MA and the committee on drugs. Pediatrics 2008;121;433-443. Pediatric advanced life support 2010, American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S876-908.	per la bradicardia (solo via ev) a partire dall'età neonatale.	dall'età neonatale. Indicata per la bradicardia intraoperatoria e come antimuscarinico dall'età neonatale.	pediatrica. Il bisogno terapeutico inserito nelle TN si riferisce alla necessità di ottenere una "age appropriate formulation"

ALLEGATO P4 – LUGLIO 2012

FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

ATC = A (Gastrointestinali)

Principio attivo	**Indicazione pediatrica autorizzata**	**Posologia pediatrica autorizzata**	**Indicazioni terapeutiche autorizzate**	**Uso off-label che si vuole autorizzare**	**Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico**	**Presenza di almeno 1 RCT SI /NO**	**BNF Children Guida all'uso dei farmaci**	**Note**
TROPISETRON	nessuna	no	prevenzione e controllo della nausea e del vomito (oncologia o postoperatorio)	Uso in età pediatrica	1) Tosun Z, Akin A, Dogan H, Boyaci A. A randomized, placebo-controlled trial of a single dose of tropisetron for the prevention of vomiting after strabismus surgery in children Mt Sinai J Med. ;73(8):1106-11.2006.*(125 bambini 2-12 anni)* 2) Cappelli C, Ragni G, De Pasquale MD, Gonfiantini M, Russo D, Clerico A. Tropisetron: optimal dosage for children in prevention of chemotherapy-induced vomiting . Pediatr Blood Cancer. ;45(1):48-53.2005.*(50 bambini)* 4) Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth.;97(5):593-604; 2006. *(118 bambini 2-14 anni)* 5) Erdem AF, Yoruk O, Silbir F, Alici HA, Cesur M, Dogan N, Aktan B, Sutbeyaz Y.Tropisetron plus subhypnotic propofol infusion is more effective than tropisetron alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy.,Anaesth Intensive Care. 2009 Jan;37(1):54-9. *(140 bambini sani 4-12 anni)* 6)Gross D, Reuss S, Dillier CM, Gerber AC, Weiss M.Early vs late	SI		Intraoperative subhypnotic propofol infusion combined with tropisetron is more effective than tropisetron alone in reducing postoperative vomiting after tonsillectomy in children (Erdem AF et al. 2009)

ALLEGATO P4 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida all'uso dei farmaci	Note
					intraoperative administration of tropisetron for the prevention of nausea and vomiting in children undergoing tonsillectomy and/or adenoidectomy.Paediatr Anaesth.16(4):444-50.2006 *(120 bambini 1-12 anni)*			
CALCITRIOLO	nessuna	1) no 2) Non c'è esperienza sull'uso di SILKIS® nei bambini	1) osteodistrofia renale al fine di correggere l'anormale metabolismo di calcio e fosfato. 2) Trattamento topico della psoriasi a placche (SILKIS®)	osteodistrofia renale al fine di correggere l'anormale metabolismo di calcio e fosfato.	1) Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang HJ, Elashoff R, Jüppner H, Salusky IB.Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 79(1):112-9. 2011. *(60 bambini)* 2) Greenbaum LA, Grenda R, Qiu P, Restaino I, Wojtak A, Paredes A, Benador N, Melnick JZ, Williams LA, Salusky IB. Intravenous calcitriol for treatment of hyperparathyroidism in children on hemodialysis. Pediatr Nephrol. 20(5):622-30. 2005 *(21 bambini)* 3) Baskin E, Ozen S, Karçaaltincaba M, Besbas N, Saatci U, Düzova A, Agras PI, Haliloglu M, Bakkaloglu A.Beneficial role of intravenous calcitriol on bone mineral density in children with severe secondary hyperparathyroidism. Int Urol Nephrol.36(1):113-8.2004.*(24 bambini 8-18 anni)* 4) Dahl E, Nordal KP, Halse J.Predialysis calcitriol	SI	non riportato	scarse alternative terapeutiche disponibili citare lavoro Pediatr Nephrol. 2004 Jul;19(7):705-8. Epub 2004 May 13. New Vitamin D analogues for osteodystrophy in chronic kidney disease. Cunningham J.

ALLEGATO P4 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida all'uso dei farmaci	Note
					administration: effects on pre- and post-transplant renal osteodystrophy. J Intern Med. 239(6):537-40. 1996.			
DIIDROTACHISTEROLO	nessuna	no	ipoparatiroidismo	Uso in età pediatrica	1) Chan JC, McEnery PT, Chinchilli VM, Abitbol CL, Boineau FG, Friedman AL, Lum GM, Roy S 3rd, Ruley EJ, Strife CF. A prospective, double-blind study of growth failure in children with chronic renal insufficiency and the effectiveness of treatment with calcitriol versus dihydrotachysterol. The Growth Failure in Children with Renal Diseases Investigators. J Pediatr.124(4):520-8.1994. *(94 bambini 1-10 anni)* 2) Mak RH, Turner C, Thompson T, Powell H, Haycock GB, Chantler C.Suppression of secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure by high dose phosphate binders: calcium carbonate versus aluminium hydroxide. Br Med J 7;291(6496):623-7. 1985.*(12 bambini)*	SI	non riportato	
MISOPROSTOLO	nessuna	no	Ulcere duodenali e gastriche	Prevenzione di ulcere gastroduodenali indotte da FANS.Terapia di ulcere gastroduodenali indotte da FANS in pazienti	Mulberg AE, Linz C, Bern E, Tucker L, Verhave M, Grand RJ.Identification of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr.122(4):647-9.1993.	NO	NO	L'efficacia è stata documentata nella letteratura reperita solo in una popolazione di bambini affetti da artrite reumatoide giovanile

ALLEGATO P4 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida all'uso dei farmaci	Note
				artrosici. Ulcere duodenali e gastriche nei pazienti pediatrici.				
PANTOPRAZOLO	Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre Sintomi da reflusso gastroesofageo. Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso.	Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre	reflusso gastroesofageo e esofagiti da reflusso	Trattamento della malattia da reflusso di grado lieve e dei sintomi correlati (ad es. pirosi, rigurgito acido, disfagia). Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso gastroesofageo. Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio, che necessitino di un trattamento continuativo con FANS in pazienti pediatrici minori di 12 anni, con forma farmaceutica adeguata.	1) Tolia at al, "Multicenter, randomized, double-blind study comparing 10, 20 and 40 mg pantoprazole in children (5-11 years) with symptomatic gastroesophageal reflux disease."J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 Apr;42(4):384-91. 2) Baker R, Tsou VM, Tung J, Baker SS, Li H, Wang W, Rath N, Maguire MK, Comer GM Clin Pediatr (Phila). 2010 Sep;49(9):852-65 (children 1-5 yrs); 3) Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy SH, Kierkus J, Hinz M, Li H, Maguire MK, Comer GM. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jun;50(6):609-18 (infants: 1 through 11 months with GERD); 4) Ward RM, Tammara B, Sullivan SE, Stewart DL, Rath N, Meng X, Maguire MK, Comer GM. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Jun;66(6):555-61.(PK profile of pantoprazole granules in neonates and preterm infants with GERD); 5) Kearns GL, Blumer J, Schexnayder S, James LP, Adcock KG, Reed MD, Daniel JF, Gaedigk A, Paul J. J Clin Pharmacol. 2008 Nov;48(11):1356-65. (PK of single oral and intravenous doses of	SI	NO	Il principio attivo è presente nella lista dei Therapeutic needs 2007.

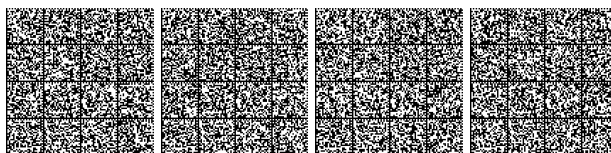
ALLEGATO P4 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida all'uso dei farmaci	Note
					pantoprazole in children 2 to 16 years of age)			
PARACALCITOLO 19Nor.1,25(OH)2D2.	nessuna	Impiego del farmaco in pediatria (0-18 anni):La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite nei bambini. Non sono disponibili dati su bambini al di sotto dei 5 anni di età. I dati attualmente disponibili su pazienti pediatrici sono descritti nel paragrafo 5.1.	Prevenzione- cura dell'iperparatiroidismo secondario associato in insufficienza renale cronica (osteodistrofia renale)	In bb in dialisi con osteodistrofia renale da iperparatiroidismo secondario	1) Greenbaum LA, Benador N, Goldstein SL, Paredes A, Melnick JZ, Mattingly S, Amdahl M, Williams LA, Salusky IB.Am J Kidney Dis. 2007 Jun;49(6):814-23.(pediatric subjects receiving hemodialysis); 2) Hernandez JD, Wesseling K, Boechat MI, Gales B, Salusky IB. Nat Clin Pract Nephrol. 2007 Apr;3(4):227-32.(CASE STUDY OF 17-year-old Filipino male hemodialysis patient); 3) Seeherunvong W, Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Pediatr Nephrol. 2006 Oct;21(10):1434-9. Epub 2006 Aug 10.(mean age 11.5+/-5 years with SHPT);4) Tasic V.Turk J Pediatr. 2005;47 Suppl:13-8.& Salusky IB. Pediatr Nephrol. 2005 Mar;20(3):393-8.(REVIEWS)	NO	NO	
ESOMEPRAZOLO 40 MG CPR	nessuna	Non deve essere impiegato nei bambini in quanto non sono disponibili dati.	prevenzione e terapia di Reflusso e ulcere gastroduodenali	prevenzione e terapia di Reflusso	Presente nella lista dei Therapeutic needs 2007 1) Tolia V, Gilger MA, Barker PN, Illueca M. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Nov;51(5):593-8.(children ages 12 to 36 months with endoscopically or histologically proven gastroesophageal reflux disease); 2) Tolia V, Youssef NN, Gilger MA, Traxler B, Illueca M. BMC Pediatr. 2010 Jun 11;10:41.(Children aged 1-11		non riportato	Dati in letteratura suggeriscono impiego in bambini di età superiore a 1 anno. D'altra parte occorre sottolineare che la procedura di work-sharing iniziata dall'EMA/CMDh (Marzo 2009) sul prodotto esomeprazolo di AstraZeneca ha portato a raccomandare la ditta di effettuare una variazione di type B delle sezioni 4.2 e 5.1 allo scopo di armonizzazione a livello europeo. La variazione riguarda la seguente

ALLEGATO P4 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida all'uso dei farmaci	Note
					years with endoscopically or histologically confirmed gastroesophageal reflux disease)			riformulazione: Paediatric patients: The experience of treatment with esomeprazole in infants < 1year is limited and treatment is therefore not recommended on the basis of clincal trial study. In details some pharmacokinetic information indicate that the doses proposed will give similar mean esomeprazole exposure (based on total concentrations) in children 1-11 months as in the older age groups with approved dose recommendations. However, the data on exposure over age as compared to children 12-24 months old indicate that children under 12 months will receive a higher esomeprazole exposure. Thus, the available data are contradictive. Pooled data on protein binding is available from 5 patients in the 0-1 month age group and indicate that the free fraction is doubled. There is no data on the protein binding in patients in the 1-11 months age group and it is not known whether patients in the lower range of this interval also have a reduced protein binding. As a reduced protein binding will lead to an overestimation of CLint, which determined the pharmacologically active, unbound, exposure, it is possible that the unbound exposure is higher than the presented figures. The beneficial effect of esomeprazole in the treatment of preterm, neonates,

ALLEGATO P4 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida all'uso dei farmaci	Note
								infants and toddlers with symptoms of GERD is yet to be proven. The benefit risk balance for esomeprazole when used in older children, adolescents and adults remains positive.

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

ATC = B (sangue e organi eritropoietici)

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
ALTEPLASI (ACTILYSE®)	nessuna	nessuna	Come agente fibrinolitico per il dissolvimento di trombi intravascolari, nelle embolie polmonari massive e per il ripristino della pervietà delle vie venose per via sistemica o locale.	Blaney M, Shen V, Kerner JA, Jacobs BR, Gray S, Armfield J, Semba CP. Alteplase for the treatment of central venous catheter occlusion in children: results of a prospective, open-label, single-arm study (The Cathflo Activase Pediatric Study). J Vasc Interv.Radiol. 2006 Nov;17(11 Pt 1):1745-51. De KJ, Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. Stroke 2007 Sep;38(9):2612-8. Fisher AA, The use of alteplase for restoring patency to occluded central venous access devices in infants and children. J Infus.Nurs. 2004 May;27(3):171-4. Haase R, Kunze C, Nagel F, Merkel N, Burdach S, Schobess R. [Thrombosis of the iliac artery in a premature neonate: thrombolytic therapy using rt-PA]. Z.Geburtshilfe Neonatol. 2004 Feb;208(1):36-41. Lee EK. Alteplase use for prevention of central line occlusion in a preterm infant. Ann Pharmacother. 2002 Feb;36(2):272-4. mlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, Benedict S, Bernard T, Carpenter J, Dowling MM, Fullerton H, Hovinga C, Kirton A, et al. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. Lancet Neurol 2009 Jun;8(6):530-6. Ruud E, Holmstrom H, Aagenaes I, Hafsahl G, Handeland M, Kyte A, Brosstad F. Successful thrombolysis by prolonged low-dose alteplase in catheter-directed infusion. Acta Paediatr 2003 Aug;92(8):973-6. Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, Semba CP. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration	NO	Riportata nel BNF 2009: non è autorizzato l'uso nei bambini. Indicazioni riportate: A) agente fibrinolitico per trombosi intravascolari in infusione endovenosa; dosaggi: Neonato 100-500 mcg/kg/ora per 3/6 ore; Bambino 1 mese-18 anni: 100-500 mcg/kg/ora per 3/6 ore (dose massima giornaliera 100 mg). B) In caso di schunt arterovenosi occlusi, cateteri e linee centrali a permanenza per iniezione diretta nel catetere o nella linea centrale; dosaggi: Bambino 1 mese-18 anni: 1 mg/ml fino a 2 ml, in relazione al tipo di catetere o linea centrale.

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
				of function to occluded central venous catheters in pediatric patients. J Pediatr Hematol Oncol 2003 Jan;25(1):38-45. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, Valentino LA, Tsao-Wu G, Manco-Johnson MJ. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. J.Pediatr.Hematol.Oncol. 2003 May;25(5):379-86. Soylu H, Brandao LR, Lee KS. Efficacy of local instillation of recombinant tissue plasminogen activator for restoring occluded central venous catheters in neonates. J Pediatr 2010 Feb;156(2):197-201. Anderson B, Urs P, Tudehope D, Ward C. The use of recombinant tissue plasminogen activator in the management of infective intracardiac thrombi in pre-term infants with thrombocytopaenia. J Paediatr Child Health 2009 Oct;45(10):598-601. Dunn AL, Abshire TC. Recombinant tissue plasminogen activator may reduce frequency of central venous access device infection in hemophilia patients undergoing immune tolerance therapy. Pediatr Blood Cancer 2008 Mar;50(3):627-9. Cannizzaro V, Berger F, Kretschmar O, Saurenmann R, Knirsch W, Albisetti M. Thrombolysis of venous and arterial thrombosis by catheter-directed low-dose infusion of tissue plasminogen activator in children. J Pediatr Hematol Oncol 2005 Dec;27(12):688-91. Tan H, Kizilkaya M, Alper F, Becit N, Kursat H. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator for superior vena cava thrombosis in an infant with sepsis. Acta Paediatr 2005 Feb;94(2):239-41.		

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
				Leary SE, Harrod VL, de Alarcon PA, Reiss UM. Low-dose systemic thrombolytic therapy for deep vein thrombosis in pediatric patients. J Pediatr Hematol Oncol 2010 Mar;32(2):97-102. Williams MD. Thrombolysis in children. Br J Haematol 2010 Jan;148(1):26-36. LA BIBLIOGRAFIA NON PRESENTA RCT - L'ematologo lo riterrebbe prioritario come necessità terapeutica . Servirebbe la fiala da 2 mg disponibile negli USA (catflow)1) Antithrombotic Therapy in Children* The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy september 2004 insufficienti		
ENOXAPARINA (CLEXANE®)	nessuna	nessuna	Profilassi e terapia delle trombosi venose profonde e della embolia polmonare, anche correlate a catetere venoso centrale anche con somministrazione endovenosa. trattamento della trombosi arteriosa. Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata.	DeVerber G et al, " Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study" Arch Neurol. 1998 Dec;55(12):1533-7. Bauman ME, Belletrutti MJ, Bajzar L, Black KL, Kuhle S, Bauman ML, Patricia MM. Evaluation of enoxaparin dosing requirements in infants and children. Better dosing to achieve therapeutic levels. Thromb Haemost 2009 Jan;101(1):86-92. Bontadelli J, Moeller A, Schmugge M, Schraner T, Kretschmar O, Bauersfeld U, Bernet-Buettiker V, Albisetti M. Enoxaparin therapy for arterial thrombosis in infants with congenital heart disease. Intensive Care Med 2007 Nov;33(11):1978-84. Burak CR, Bowen MD, Barron TF. The use of enoxaparin in children with acute, nonhemorrhagic ischemic stroke. Pediatr Neurol 2003 Oct;29(4):295-8. Crary SE, Van OH, Journeycake JM. Experience with intravenous enoxaparin in critically ill infants and children. Pediatr Crit Care Med 2008	NESSUN RCT	Riportata nel BNF 2009, non è registrato l'uso nei bambini. Indicazioni terapeutiche: A) trattamento di episodi trombotici, per via sottocutanea; dosaggi: Neonato: 1,5-2 mg/kg due volte/die; Bambino 1-2 mesi:1,5 mg/kg due volte/die; Bambino 2 mesi-18 anni 1 mg/kg due volte/die. B) Profilassi di episodi trombotici, per via sottocutanea; dosaggi : Neonato 750 mcg/kg due volte/die; Bambino 1-2 mesi 750 mcg/kg due volte/die; Bambino 2 mesi-18 anni 500 mcg/kg due volte/die (massimo 40 mg)

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
				Nov;9(6):647-9. Elhasid R, Lanir N, Sharon R, Weyl Ben AM, Levin C, Postovsky S, Ben BA, Brenner B. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood Coagul.Fibrinolysis 2001 Jul;12(5):367-70. Malowany JI, Knoppert DC, Chan AK, Pepelassis D, Lee DS. Enoxaparin use in the neonatal intensive care unit: experience over 8 years. Pharmacotherapy 2007 Sep;27(9):1263-71. Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, Strasak AM, Hager J, Streif W. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008 Feb;50(2):298-303. Merkel N, Gunther G, Schobess R. Long-term treatment of thrombosis with enoxaparin in pediatric and adolescent patients. Acta Haematol 2006;115(3-4):230-6. Schobess R, During C, Bidlingmaier C, Heinecke A, Merkel N, Nowak-Gottl U. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration. Haematologica 2006 Dec;91(12):1701-4. Streif W, Goebel G, Chan AK, Massicotte MP. Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003 Sep;8 Monagle P, Antithrombotic therapy in neonates		

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
				and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S		
EPARINA SODICA	nessuna	nessuna	Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa. Prevenzione delle occlusioni dei cateteri venosi centrali e periferici e delle trombosi ad essi correlate	Andrew M, S Use of heparin in newborn infants. Semin Thromb Hemost 1988 Jan;14(1):28-32. Ignjatovic V,Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children. J.Thromb.Haemost. 2006 Oct;4(10):2280-2 Young G. Heparin use in children. Pediatr.Res. 2007 Feb;61(2):139-40. Chan AK, Utility of aPTT in monitoring unfractionated heparin in children. Thromb.Res. 2008;122(1):135-6. Monagle P, Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S. Cesaro S, Tridello G, Cavaliere M, Magagna L, Gavin P, Cusinato R, Zadra N, Franco ZG, Zanesco L, Carli M. Prospective, randomized trial of two different modalities of flushing central venous catheters in pediatric patients with cancer. J.Clin.Oncol. 2009 Apr 20;27(12):2059-65. Newall F, Unfractionated heparin therapy in infants and children. Pediatrics 2009 Mar;123(3):e510-e518. Newall F, In vivo age dependency of unfractionated heparin in infants and children. Thromb.Res. 2009 Mar;123(5):710-4. Jordan LC, Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study. J.Pediatr. 2010 May;156(5):704-10, 710. Newall F, . Age is a determinant factor for measures of concentration and effect in children requiring unfractionated heparin.	1 RCT PEDIATRICO NELLA BIBLIOGRAFIA DELLE LINEE GUIDA	Riportata nel BNF 2009, autorizzato l'uso solo per alcune specialità medicinali. Indicazioni terapeutiche: A)Mantenimento pervità catetere arterioso ombelicale nei neonati:infusione endovenosa 0,5Unità/ora; B)Trattamento di episodi trombotici per somm. EV; dosaggi: Neonato e Bambino 1 mese-1 anno inizialmente 75 Unità/kg per EV; poi infusione EV continua 25 Unità/kg/ora; Bambino 1-18 anni inizialmente 75 Unità/kg per infusione EV; poi infusione EV continua 20 Unità/kg/ora; sottocutanea: Bambino 1 mese-18 anni 250 Unità/kg due volte/die ; C) Profilassi di episodi trombotici per iniezione SC, dosaggi: Bambino 1 mese-18 anni 100 Unità/kg due volte/die (massimo 5.000 Unità); D) Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo:secondo la documentazione dei singoli prodotti.

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
				Thromb.Haemost. 2010 May 3;103(5):1085-90. Sutor AH, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Heparin therapy in pediatric patients. Semin Thromb Hemost 1997;23(3):303-19. Andrew M, . Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. Pediatr Res 1994 Jan;35(1):78-83.		
Ferroso solfato per os	si (oltre i 10 anni)	Adulti e ragazzi oltre i 10 anni : 1 compressa al giorno da ingerire senza masticare.(F ERROGRAD ® 105 mg cpr)	Per la terapia marziale delle anemie da carenza di ferro. Nelle anemie dovute a perdite ematiche acute o croniche, a deficiente apporto od assorbimento di ferro, ad aumento del fabbisogno di ferro nell'accrescimento. Nelle anemie dovute a malattie infettive. Carenza su territorio nazionale di una specialità contenente ferro bivalente modulabile per dosaggi pediatrici (disponibili solo integratori).	NON REPERITI STUDI SPECIFICI in *somministrazione* x OS	NO RCT	Riportato nel BNF 2009.La somministrazione orale di sali ferrosi deve essere scelta a meno che non ci siano valide ragioni per scegliere altre vie di somministrazione. L'efficacia dell' assorbimento del ferro è marginalmente influenzato dalle differenti salificazioni. Indicazioni riportate: A) Trattamento dell' anemia da carenza di ferro: 3-6 mg /kg (massimo 200 mg) giornalieri divisi in 2-3 dosi; Nei neonati con basso peso alla nascita alimentati esclusivamente al seno può essere somministrato

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
						un trattamento profilattico di 5 mg di ferro elementare.
MANNITOLO 18%	nessuna		In Pediatria: nella prevenzione e/o trattamento della fase oligurica nell'insufficienza renale acuta, prima che diventi irreversibile e stabilizzata; nel trattamento dell'ipertensione endocranica e spinale e delle masse cerebrali; per ridurre la pressione endooculare; per incrementare l'escrezione renale di sostanze tossiche; per la misurazione del filtrato glomerulare	uso consolidato come "osmolar therapy", non rintracciati studi ad hoc.	NO RCT	Riportata nell BNF 2009 .Autorizzato nei bambini di età > 12 anni - Indicazioni riportate: Edema cerebrale, elevata pressione intraoculare, edemi periferici e asciti. A) Edema cerebrale, elevata pressione intraoculare, infusione EV oltre 30 minuti ; dosaggi: Bambini 1 mese-12 anni 0,25-1,5 g/kg da ripetere 1 - 2 volte se necessario dopo 4-8 ore - Bambini 12 anni - 18 anni 0,25-2 g/kg da ripetere 1 - 2 volte se necessario dopo 4-8 ore B) Edema periferico e ascite, infusione EV oltre le 2-6 ore; dosaggi: Bambino 1 mese-18 anni, 1-2 g/kg.
PROTEINA C DEL PLASMA UMANO (CEPROTIN®)	deficit congenito di proteina C	Nei bambini con un peso corporeo < 10 kg la velocità di iniezione non deve eccedere 0,2 ml/kg/min.Il dosaggio deve essere determinato in base alle valutazioni laboratoristiche per ogni singolo caso.Deve essere inizialmente raggiunta un'attività	sepsi grave	Arul GS, Sacks L, Wolf A, Gargan M, Spicer RD. Protein-C concentrate for meningococcal purpura fulminans. Lancet 1998 Mar 28;351(9107):988-9. de Kleijn ED, de GR, Hack CE, Mulder PG, Engl W, Moritz B, Joosten KF, Hazelzet JA. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. Crit Care Med 2003 Jun;31(6):1839-47. Fischer D, Schloesser RL, Nold-Petry CA, Nold MF, Veldman A. Protein C concentrate in preterm neonates with sepsis. Acta Paediatr 2009 Sep;98(9):1526-9. Kreuz W, Veldman A, Escuriola-Ettingshausen C, Schneider W, Beeg T. Protein-C concentrate for meningococcal purpura fulminans. Lancet 1998 Mar 28;351(9107):986-7.	SI RCT PEDIATRICO, MA SOLO PER L'INDICAZIONE SEPSI MENINGOCOCCICA E PORPORA FULMINANTE	NON PRESENTE in BNF 2009 NON PRESENTE in "Guida uso farmaci bambini" (edizione stampata nel 2003)

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
		della proteina C del 100%, e tale attività deve essere mantenuta al di sopra del 25% per tutta la durata del trattamento.Si raccomanda una dose iniziale di 60-80 UI/kg per la determinazione del recupero e dell'emivita.		Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Martinot A, Fourier C. Protein C concentrate and recombinant tissue plasminogen activator in meningococcal septic shock. Crit Care Med 2000 May;28(5):1694-7. Ramos GR, Lopez Castilla JD, Atienza FM, Bautista PJ, Ramos Guerrero AJ, Munoz SM, Carranza CM, Soult Rubio JA. Protein C concentrate in the treatment of severe sepsis in the pediatric setting. Farm.Hosp. 2003 Nov;27(6):391-5. Silvani P, Camporesi A, Licari E, Wolfler A. Use of protein C concentrate in pediatric patients with sepsis. Minerva Anestesiol. 2005 Jun;71(6):373-8.		
UROCHINASI	nessuna		L'Urochinasi trova indicazione in tutte le forme di tromboembolia e di trombosi di vene e arterie di recente formazione e comunque prima che si siano manifestate lesioni ischemiche irreversibili	Lubian LS,Resolution of intracardiac thrombi with local low dose urokinase in an extremely low birth weight premature infant]. An.Pediatr (Barc.) 2007 Dec;67(6):605-7. Castagnola E et al, "Correlation between "malfunctioning events" and catheter-related infections in pediatric cancer patients bearing tunneled indwelling central venous catheter: results of a prospective observational study" Support Care Cancer. 2005 Sep;13(9):757-9. Epub 2005 Mar 31;NO RCT OSSERVAZ. Fratino G et al , "Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices." Ann Oncol. 2005 Apr;16(4):648-54. Epub 2005 Jan 27.; Fratino g et al , "A single institution observational study of early mechanical complications in central venous catheters (valved and open-ended) in children with cancer." Pediatr Surg Int. 2004	1 RCT PEDIATRICO MA SOLO PER L' INDICAZIONE PARAPNEUMONIC PLEURAL DISEASE	Riportata nel BNF 2009 non è autorizzato l'uso nei bambini. Indicazioni riportate: A) Trombosi intravascolare: per infusione e somministrazione EV; dosaggi: neonati e bambini da 1 mese a 18 anni: 4.400 Unità/kg come singola infusione EV diluite in 15 ml seguite da 4.400 Unità/kg/ora in infusione continua per 6 -12 ore aggiustando il dosaggio secondo la risposta . B) Schunt arterovenosi occlusi, cateteri, linee centrali a permanenza, da iniettare direttamente nel catetere o nella linea centrale; dosaggi: neonati e bambini da 1 mese a 18 anni 5.000-10.000 Unità in NaCl 0,9% in modo da riempire solo lo spazio morto; lasciare per 2 -4 ore e poi aspirare il lisato:sciacquare con una soluzione eparinata.

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
				Sep;20(9):704-7.;NO RCT OSSERVAZ Molinari AC, et al .Urokinase for restoring patency of malfunctioning or blocked central venous catheters in children with hemato-oncological diseases.Support Care Cancer. 2004 Dec;12(12):840-3.NO RCT Monagle P et al Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S.		
WARFARINA (COUMADIN® mg 5)	Non sono disponibili informazioni sufficienti provenienti da studi clinici controllati sull'uso nei bambini.		Profilassi secondaria della trombosi venosa e della embolia polmonare	1) Tait RC et al "Oral anticoagulation in pediatric patients: dose requirements and complications" Arch Dis Child. 1996 Mar;74(3): 228-31 2) Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. Thromb Res 2006;118(1):85-94.NO RCT 3) Monagle P, Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S	NO RCT (PRESENZA DI MOLTI STUDI PEDIATRICI, ANCHE RANDOMIZZATI, MA NESSUNO CONTROLLATO)	Riportata nel BNF 2009, non autorizzato l'uso nel bambino. Indicazioni riportate:A) Trattamento e profilassi di episodi trombotici, per os; dosaggi: Neonato, sotto stretto monitoraggio dello specialista, 200 mcg/kg come dose singola il 1° giorno, diminuire a 100 mcg/kg una volta/die per i 3 giorni seguenti, poi valutare i paramentri INR. Bambino 1 mese-18 anni, 200 mcg/kg come dose singola il 1° giorno (max 10 mg), diminuire a 100 mcg/kg una volta/die per i 3 giorni seguenti (max 5 mg), poi valutare i parametri INR.
ACIDO ACETILSALICILICO (CARDIOASPIRIN® unico in fascia A)	CARDIOASPIRIN® 100 mg non va utilizzato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a 16 anni, in corso di affezioni virali, come ad	Non espressamente indicato per la pediatria (nelle controindicazioni se ne sconsiglia l'uso in pz	Prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea, nei pazienti in emodialisi e nella sindrome di Kawasaki, nella pericardite acuta.	Schror K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. Paediatr.Drugs 2007;9(3):195-204. Strater R, Kurnik K, Heller C, Schobess R, Luigs P, Nowak-Gottl U. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: a prospective follow-up study. Stroke 2001 Nov;32(11):2554-8.	RCT NON ESPLICITAMENTE PEDIATRICI ANCHE SE LE LINEE GUIDA PEDIATRICHE FANNO RIFERIMENTO PROPRIO A QUESTI STUDI	Riportata nel BNF 2009:non autorizzata per bambini< 16 anni. Indicazioni riportate A) antiaggregante piastrinico per la prevenzione della formazione di trombi dopo chirurgia cardiaca; dosaggi: per os :neonato:1- 5 mg/kg una volta/die; bambini 1 mese-12 anni :1-5 mg/kg (max 75 mg) una volta/die; bambini 12-18

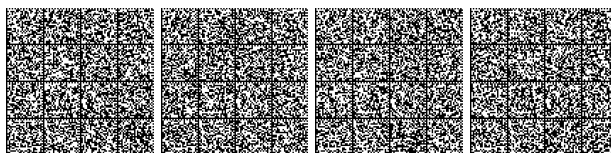
ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
	esempio varicella o influenza, a causa del rischio di sindrome di Reye	<16 anni con affezioni virali)		DeVeber G, Chan A. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for ischemic stroke in children: an unanswered question. Stroke 2002 Aug;33(8):1947-8. Li JS, et al, "Clinical Outcomes of Palliative Surgery Including a Systemic-to-Pulmonary Artery Shunt in Infants With Cyanotic Congenital Heart Disease. Does Aspirin Make a Difference?" Circulation. 2007 Jun 25; STUDIO MULTICENTRICO PROSPETTICO: Cerrato P et al: Ictus Pediatrico, Giovanile e da Cause rare. In Stroke Prevention and Educational awareness diffusion, V ediz Milano 2007 LA BIBLIOGRAFIA FA RIFERIMENTO A RCT NON PEDIATRICI: Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, deVeber G, Ferriero D, Jones BV, Kirkham FJ, Scott RM, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke 2008 Sep;39(9):2644-91. Stroke in childhood- Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation - Royal college of physicians - 2004 Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Kawasaki disease: diagnosis, management, and long-term implications. Cardiol Rev 2007 Jul;15(4):163-9. Wood L, Tulloh R. Kawasaki disease: diagnosis, management and cardiac sequelae. Expert.Rev Cardiovasc Ther. 2007 May;5(3):553-61. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, et al. Diagnosis,		anni: 75 mg una volta al giorno B) Sindrome di Kawasaki;dosaggi: neonati inizialmente 8mg/kg quattro volte/die per 2 settimaneo sino a quando è sfebbrato, seguiti da 5mg/kg una volta/die per 6/8 settimane. Bambino 1 mese-12 anni: inizialmente 7,5-12,5 mg/kg per quattro volte/die per 2 settimane o sino a quando è sfebbrato, seguiti da 2-5mg/kg una volta/die per 6/8 settimane

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
				treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2004 Oct 26;110(17):2747-71. LA BIBLIOGRAFIA FA RIFERIMENTO A STUDI CON EVIDENZA DI LIVELLO B (RCT/NON RCT)		
DALTEPARINA (FRAGMIN®)	nessuna		Profilassi e terapia delle trombosi venose profonde e della embolia polmonare, anche correlate a catetere venoso centrale anche con somministrazione endovenosa. trattamento della trombosi arteriosa. Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata.	Nohe N, The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases. Eur J Pediatr 1999 Dec;158 Suppl 3:S134-S139 NO RCT	NO RCT	Riportata nel BNF 2009, non è registrato l'uso nei bambini. Indicazioni terapeutiche: A) Trattamento di episodi trombotici, per via sottocutanea; dosaggi: neonato: 100 Unità/kg due volte/die; bambini 1 mese-12 anni :100 Unità/kg due volte/die; bambini 12-18 anni 200 Unità/kg una volta/die (massimo 18.000 Unità)se aumenta il rischio di sanguinamento ridurre a 100 Unità /kg due volte/die. B) Profilassi di episodi trombotici, per via sottocutanea; dosaggi : neonati 100 Unità/kg una volta/die; bambini 1mese-12 anni 100 Unità/kg una volta/die; bambini 12-18 anni 2.500-5.000 Unità una volta/die
ILOPROST (VENTAVIS® per aereosol)	nessuna	Attualmente non sono disponibili dati per l'uso del prodotto in bambini e adolescenti. Nessun trial e nessuna revisione sistematica per i neonati.	Trattamento di pazienti pediatrici con ipertensione polmonare primaria classificata come III classe funzionale NYHA, per il miglioramento della capacità fisica e dei sintomi. Escludere i neonati dall'autorizzazione.	Ehlen M et al. Iloprost in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Cardiol Young. 2003 Aug;13(4):361-3 Hallioglu O et al. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Am J Cardiol. 2003 Oct 15;92(8):1007-9, NO RCT	NO RCT	Riportato nel BNF 2009 per uso areosol; non autorizzato l'uso in pediatria. Indicazioni riportate: A) Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o familiare per inalazione in soluzione nebulizzata; dosaggi: bambini 8-18 anni : dose iniaziale 2,5 mcg aumentando sino a 5 mcg come seconda dose e mantenerla ,se tollerata, per 6- 9 volte/die a secondo della risposta; ridurre il

ALLEGATO P5 – LUGLIO 2012

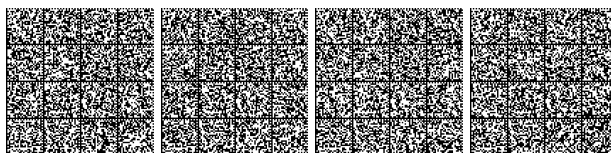
Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI /NO	BNF Children Guida Farmaci
						dosaggio a 2,5 mcg 6-9 volte/die se il dosaggio superiore non è tollerato.
LEPIRUDINA	nessuna		Terapia anticoagulante in pazienti pediatrici con trombocitopenia indotta da eparina e malattia tromboembolica (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT tipo 2) che richieda trattamento.ica parenterale. La diagnosi di HIT dovrà basarsi essenzialmente sul sospetto clinico in quanto la dimostrazione degli anticorpi, essenziale per la conferma, è raramente disponibile nei laboratori. Per l'adulto è stato proposto uno score clinico delle 4T che non è stato validato in età pediatrica. Per attuare il trattamento dovrebbe essere disponibile il test di coagulazione all'Ecarina (ECT) per il monitoraggio dell'attività del farmaco.	NO RCT - due revisioni: 1) Risch,L., Huber,A.R., Schmugge,M. Diagnosis and Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Neonates and Children. Thromb Res 2006;118:123-135 2) Chan VH, Monagle P, Massicotte P, Chan AK. Novel paediatric anticoagulants: a review of the current literature. Blood Coagul.Fibrinolysis 2010 Mar;21(2):144-51. 3 case reports : 1. Deitcher SR, Topoulos AP, Bartholomew JR, Kichuk-Chrisant MR. Lepirudin anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia. J Pediatr 2002 Feb;140(2):264-6. 2) Iannoli ED, Eaton MP, Shapiro JR. Bidirectional glenn shunt surgery using lepirudin anticoagulation in an infant with heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. Anesth Analg 2005 Jul;101(1):74-6, table. 3) Nguyen TN, Gal P, Ransom JL, Carlos R. Lepirudin use in a neonate with heparin-induced thrombocytopenia. Ann Pharmacother. 2003 Feb;37(2):229-33.	NO RCT	NON PRESENTE in BNF 2006 NON PRESENTE in "Guida uso farmaci bambini" (edizione stampata nel 2003)

ALLEGATO P6 – LUGLIO 2012

FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

ATC = D (Dermatologici)

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	presenza di almeno 1 RCT SI/NO	BNF, Guida Farmaci	Note
IDROCORTISONE BUTIRRATO	nessuna	no	Dermopatie acute, subacute e croniche di origine infiammatoria, allergica o eczematosa	Dermopatie acute, subacute e croniche di origine infiammatoria, allergica o eczematosa, malattie autoimmuni come alopecia areata, vitiligine.	Ashton RE, Catterall M, Morley N, Fairris G, Joseph DN. A double-blind comparison of 0.25% and 0.05% desoxymethasone, 0.1% betamethasone valerate and 1% hydrocortisone creams in the treatment of eczema. J Int Med Res. 1987 May-Jun;15(3):160-6.	SI	Guida: Non licenziato per bambini BNF 2005: licensed for use in children 1 month- 18ys. Severe inflammatory skin disorders such as eczemas unresponsive to less potent corticosteroids, psoriasis	è uno dei cortisonici più usati in età pediatrica
DESOSSIMETASONE	nessuna	no	Dermatiti allergiche quali dermatiti da contatto ed eczemi; psoriasi.	Dermatiti allergiche quali dermatiti da contatto ed eczemi; psoriasi.	Ashton RE, Catterall M, Morley N, Fairris G, Joseph DN. A double-blind comparison of 0.25% and 0.05% desoxymethasone, 0.1% betamethasone valerate and 1% hydrocortisone creams in the treatment of eczema. J Int Med Res. 1987 May-Jun;15(3):160-6.	SI	Guida: Non licenziato per bambini BNF 2005: non presente	il particolare eccipiente dell'emulsione la rende particolarmente indicata nel trattamento delle dermatiti del cuoio capelluto nel bambino
TACROLIMUS	Popolazione pediatrica (di età uguale o superiore a 2 anni). Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave nei bambini che	si	dermatite atopica, da moderata a grave nei bambini (dai 2 anni di età in poi)	sclerodermia cutanea e lichen sclerosis nei pazienti al di sopra dei 2 anni di età	Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, Smith C, Moss C, Dobozy A, Palatsi R; European Tacrolimus Ointment Group.0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to	SI	Guida: SI BNF 2005: Moderate to severe atopic eczema unresponsive to conventional therapy (2y-18y)	

ALLEGATO P6 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	presenza di almeno 1 RCT SI/NO	BNF, Guida Farmaci	Note
	non hanno risposto alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici.				severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial.Br J Dermatol. 2004 Dec;151(6):1281; author reply 1281-2. Krueger GG, Eichenfield L, Goodman JJ, Krafchik BR, Carlin CS, Pang ML, Croy R, Holum ME, Jaracz E, Sawamoto T, Keirns J.Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis.J Drugs Dermatol. 2007 Feb;6(2):185-93. Wollina U.The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis.Am J Clin Dermatol. 2007;8(3):157-73. Carroll CL, Fleischer AB. Tacrolimus ointment: the treatment of atopic dermatitis and other inflammatory cutaneous disease. Expert Opin Pharmacother. 2004 Oct;5(10):2127-37. Bergman J, Rico MJ. Tacrolimus clinical studies for atopic dermatitis and other conditions. Semin Cutan Med Surg. 2001 Dec;20(4):250-9 Skaehill PA. Tacrolimus in dermatologic disorders. Ann Pharmacother. 2001 May;35(5):582-8			

ALLEGATO P7 – LUGLIO 2012

FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

ATC = G-H (apparato genito-urinario e ormoni sessuali)

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI/NO	BNF, Guida Farmaci
CIPROTERONE ACETATO	nessuna	no	Riduzione dell'istinto sessuale patologicamente aumentato od alterato nell'uomo adulto (ipersessualita' o deviazioni sessuali); Trattamento del carcinoma prostatico inoperabile	fase iniziale del trattamento inibitorio della pubertà con analoghi del GnRH in bambini con pubertà precoce.	Watanabe S, et al. Follow-up study of children with precocious puberty treated with cyproterone acetate. Ad hoc Committee for CPA. J Epidemiol. 1997 Sep;7(3):173-8. .Bertelloni S, et al Long-term outcome of male-limited gonadotropin-independent precocious puberty. Horm Res. 1997;48(5):235-9. Antoniazzi F, et al. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. Acta Paediatr. 1994 Oct;83(10):1052-6..Larsen TH, Jemec GB. Acne: comparing hormonal approaches to antibiotics and isotretinoin. Expert Opin Pharmacother. 2003 Jul;4(7):1097-103. Utilizzo: Fase iniziale del trattamento inibitorio della pubertà con analoghi del GnRH in bambini con pubertà precoce. (biblio 1-6) Gli studi presenti in letteratura segnalano un'rischio di insorgenza di cirrosi e di epatoma. (3) Tale rischio non è confermato da ulteriori studi di follow-up (l'ultimo studio che valuta queste correlazioni risale al 2000) Si tratta comunque di studi che hanno analizzato trattamenti di lunga durata, mentre le indicazioni si riferiscono ad una "fase precoce" quindi verosimilmente breve. • Utilizzo: Trattamento dell' acne e dell'irsutismo moderatamente importante (biblio 7-13) Diversi studi documentano l'efficacia di questo trattamento. Una revisione della Cochrane del 2003 sottolinea il bisogno di ulteriori studi per valutare il	SI	SI: indicazioni sdr. Di McCune-Albrigth (MAS), pubertà precoce familiore maschile, nelle donne, in associazione con etinilestradiolo, nel trattamento dell'acne e dell'irsutismo moderatamente importante POSOLOGIA non indicata BFN 2005: gonadotrophin-indipendent precocious puberty ??

ALLEGATO P7 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI/NO	BNF, Guida Farmaci
					profilo di sicurezza del farmaco fase iniziale trattamento inibitorio pubertà: 1: Horm Res. 1992;37(3):86-90. Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. Cisternino M, Pasquino AM, Bozzola M, Balducci R, Lorini R, Pucarelli I, Segni M, Severi F. Department of Pediatrics, University of Pavia, Policlinico San Matteo IRCCS, Italy. 2.J Endocrinol Invest. 1981 Jul-Sep;4(3):263-70. Cyproterone acetate treatment in precocious puberty. Lorini R, Colombo A, Ugazio AG, Salvatoni A, Cisternino M, Larizza D, Polito E, Monafo V, Bozzola M, Severi F. 3.J Epidemiol. 1997 Sep;7(3):173-8. Follow-up study of children with precocious puberty treated with cyproterone acetate. Ad hoc Committee for CPA. Watanabe S, Cui Y, Tanae A, Tanaka T, Fujimoto M, Matsuo Y, Tachibana K, Yamasaki S. 4. Eur J Pediatr. 1999 May;158(5):367-70. Cirrhosis in a child with hypothalamic syndrome and central precocious puberty treated with cyproterone acetate. Garty BZ, Dinari G, Gellvan A, Kauli R. 5: J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 Jul;13 Suppl 1:805-10. Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty. Laron Z, Kauli R. Acne e irsutismo: 7: Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD001125. Cyproterone acetate for hirsutism. Van der Spuy ZM, le Roux PA. 8. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Jul;35(1):5-10. Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double-blind dose-ranging		

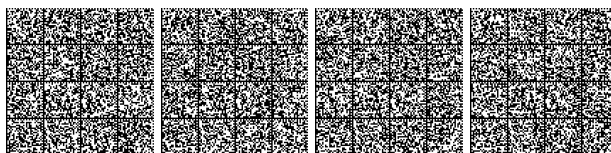
ALLEGATO P7 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI/NO	BNF, Guida Farmaci
					study. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RP. 9. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Nov 2;291(6504):1231-5. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ. 10. Br J Dermatol. 1986 Jun;114(6):705-16. Anti-androgen treatment in women with acne: a controlled trial. Miller JA, Wojnarowska FT, Dowd PM, Ashton RE, O'Brien TJ, Griffiths WA, Jacobs HS. 11: J Clin Endocrinol Metab. 1999 Apr;84(4):1304-10. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, Paradisi R, Flamigni C. 12: Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Aug;57(2):231-4. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Carmina E, Lobo RA. 13: Int J Gynaecol Obstet. 2004 Oct;87(1):29-33. Finasteride versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. Beigi A, Sobhi A, Zarrinkoub F.		
FINASTERIDE	nessuna	no	Iperplasia prostatica benigna.	irsutismo iperandrogenico dell'adolescente	Beigi A, et al. Finasteride versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. Int J Gynaecol Obstet. 2004 Oct;87(1):29-33.	SI	Guida uso farmaci: NO BNF 2005: NO

ALLEGATO P7 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI/NO	BNF, Guida Farmaci
					Lumachi F, et al. Use of cyproterone acetate, finasteride, and spironolactone to treat idiopathic hirsutism. Fertil Steril. 2003 Apr;79(4):942-6. Bayram F, et al. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. Eur J Endocrinol. 2002 Oct;147(4):467-71. Numerosi studi dimostrano l'efficacia del Finasteride nel trattamento dell'irsutismo idiopatico. Non esiste tuttavia alcuno studio specificamente effettuato in pazienti adolescenti. 1: J Clin Endocrinol Metab. 1999 Apr;84(4):1304-10. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, Paradisi R, Flamigni C. 2: Fertil Steril. 1999 Jul;72(1):41-6. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. Falsetti L, Gambera A. 3: J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jan;85(1):89-94. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R. 4: Clin Exp Obstet Gynecol. 2000;27(3-4):203-6. A comparative study of a gonadotropin-releasing hormone agonist and finasteride on idiopathic hirsutism. Bayhan G, BahÃ§eci M, Demirkol T, Ertem M, Yalinkaya A, Erden AC. 5: Gynecol Endocrinol. 2003 Feb;17(1):57-63. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or		

ALLEGATO P7 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI/NO	BNF, Guida Farmaci
					idiopathic hirsutism. Lakryc EM, Motta EL, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. 7: Eur J Endocrinol. 2004 Mar;150(3):351-4. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. KeleÅŸtimur F, Everest H, UnlÃ¼hizarci K, Bayram F, Sahin Y.		
GLUCAGONE	nessuna	no	Trattamento degli episodi ipoglicemici gravi, Indicazioni diagnostiche Inibizione della motilità	Trattamento degli episodi ipoglicemici gravi	23 CT (12 RCT) esclusivamente pediatrici: 8 CT (4 RCT) ipoglicemia 2 RCT GH test	SI	BNF -C Licensed use: unlicensed for growth hormone test and hyperinsulinism Hypoglycaemia associated with diabetes Endogenous hyperinsulinism Diagnosis of growth hormone secretion Beta-blocker poisoning
IDROCORTISONE EMISUCCINATO	nessuna	no	Stati anafilattici allergici gravi. Asma; rinite allergica, Pleuriti; neoplasie pleuropolmonari, artrite reumatoide, periartriti scapolo-omerali; rigidità articolari; borsiti, tenosinoviti. Lombosciatalgie; algie radicolari; meningite tubercolare, coadiuvante nella rettocolite ulcerosa.	Iperplasia surrenalica congenita, Insufficienza adrenocorticale	66RCT esclusivamente pediatrici, 47 RCT escludendo l'uso topico (8 RCT iperplasia surrenalica congenita, 8 RCT asma, 4 RCT insufficienza adrenocorticale in neonati pre-termine)	SI	BNF-C Congenital adrenal hyperplasia; Acute adrenocortical insufficiency (Addisonian crisis); Adrenal hypoplasia, Addison's disease, chronic maintenance or replacement therapy; Inflammatory bowel disease-induction of remission; Severe acute asthma, acute hypersensitivity reactions, e.g. anaphylactic shock, angioedema; Hypotension resistant to inotropic treatment and volume replacement (limited evidence) Haemorrhoids; rheumatic disease; eye; skin

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

ATC = M-N (Sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico)

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
CLOZAPINA	Nessuna	Riportata nel BNF e Guida all'uso dei farmaci nei bambini per uso orale nei pazienti da 2 - 18 anni Uso in pediatria: La sicurezza e l'efficacia della Clozapina nei bambini di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite. È da evitare l'uso del farmaco in questo gruppo di pazienti finché non saranno disponibili ulteriori dati.	Psicosi acute e croniche nell'adolescente e nel bambino da un'età di >7 anni	°*Mattai AK*, Treatment of early-onset schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2010;23(4):304-10; ° *Vitiello B, et al.* Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. Eur Neuropsychopharmacol. 2009;19(9):629-35; °*Masi G, Liboni F.* Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. Drugs. 2011;71(2):179-208	° *Sporn AL et al.* Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(10):1349-56; °*Kumra S, et al.* Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. Biol Psychiatry. 2008;63(5):524-9; *Shaw P et al.* Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(7):721-30; °*Kumra S, et al* Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. Arch Gen Psychiatry. 1996;53(12):1090-7. °*Asenjo Lobos C,* et al.Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD006633	BNF e Guida all'uso dei farmaci per i bambini: non licenziato <16 anni. Indicazioni riportate: quella per cui si richiede l'autorizzazione	La Clozapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in RCT nel trattamento della schizofrenia nell'adolescente. E' stato pubblicato un solo RCT che ha incluso bambini con età >7 anni. Nelle forme di schizofrenia refrattarie ai trattamenti la clopazina sembra essere più efficace rispetto agli altri antipsicotici. Possibile comparsa di diversi effetti collaterali che vanno monitorati e che a volte richiedono la sospensione del trattamento. L'indicazione all'utilizzo degli antipsicotici atipici e è discussa in letteratura con il richiamo alla necessità di condurre ulteriori RCT nel bambino (nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce) e anche nell'adolescente

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
FENTANIL	Bambini: Per il trattamento a lungo termine del grave dolore cronico in bambini a partire dai due anni di età e già sottoposti a terapia oppiacea (cerotto)	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci nei Bambini per un uso endovena o epidurale nel neonato, tra 1--12 anni, 12-18 anni Bambini 2-16 anni (cerotto)	Sia per il neonato che il bambino: a) °Analgesia per procedure, anche di breve durata ;b) Controllo del dolore postoperatorio c) Sedazione per ventilazione assistita; d) Analgesia epidurale	°*Walter-Nicolet E,* Pain management in newborns: from prevention to treatment. Paediatr Drugs. 2010;12(6):353-65 ; °Guideline statement: management of procedure-related pain in children and adolescent. J Paediatr Child Health 2006;42:S1–29; °*Krauss B, Green SM*. Procedural sedation and analgesia in children. Lancet 2006;367:766-8 ; °American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child Family Health, Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2001;108:793–7	Sono presenti 81 RCT che riguardano pazienti da 0-18 anni (fonte: Fontiguerra et al Arch Dis Child 2010;95:749-753)	BNF for children: non licenziato nel bambino <2 anni; Guida all'uso dei farmaci nei bambini: le fiale sono autorizzate per l'uso nei bambini.	Sono stati pubblicati diversi RCT che dimostrano l'efficacia sedativa/analgesica del farmaco somministrato per via nasale con appositi dispositivi
LORAZEPAM	Non licenziato per un uso e.v. <12 anni Nessuna Stati di ansia o di tensione nervosa, insonnia nervosa e depressione ansiosa. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci nei Bambini per un uso orale e per uso e.v.da 0-18 aa Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza d'impiego nei bambini sotto i 12 anni di età.	Trattamento dello stato di male epilettico o delle crisi subentranti nel bambino	Lagae L. Clinical practice : The treatment of acute convulsive seizures in children. Eur J Pediatr. 2011 Feb 8. [Epub ahead of print]	°*Appleton R, et al.* Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD001905; °*Ahmad S*. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial. Lancet. 2006;367(9522):1591-7; °*Arya R, et al* Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: A randomized open-label study. Epilepsia. 2011 Jan 28. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02949.x. [Epub ahead of print] RCT bambini; Silbergleit 2012; Arya 2011; Sreenath, 2010 RCT adulti: Alldredge, 2001 e Treiman 1998; Leppik 1983	°BNF: non viene riportata la licenza di uso; °Guida all'uso dei farmaci nei bambini: le cpr sono autorizzate per la premedicazione nei bambini dai 5 aa. Le iniezioni non sono autorizzate per la premedicazioe nei bb <12 aa. Sono autorizzate nei bb per il trattamento degli stati epilettici. La somministrazione rettale non è autorizzata	Sono stati pubblicati almeno due RCT che hanno dimostrato l'efficacia del lorazepam nel trattamento dello stato convulsivo anche se utilizzato per via nasale con appositi dispositivi Nelle LG NICE considerato opzione di scelta nel trattamento della fase precoce dello SE LG LICE considerato di prima scelta nello SE iniziale

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
OLANZAPINA	Nessuna	Riportata nel BNF nei pazienti con età tra 12-18 anni Nessuna	Schizofrenia e disturbo bipolare nell'adolescente e nel bambino dall'età >7 anni	°*McCormack PL.* Olanzapine: in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder. CNS Drugs. 2010;24(5):443-52; °*Maloney AE, Sikich L.* Olanzapine approved for the acute treatment of schizophrenia or manic/mixed episodes associated with bipolar I disorder in adolescent patients. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010;6:749-66; °*Ardizzone I, et al.* Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Psychopharmacol Bull. 2010;43(2):45-66.	°*Sikich L, et al.* Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. Am J Psychiatry. 2008;165(11):1420-31. Erratum in: Am J Psychiatry. 2008;165(11):1495. °*Kryzhanovskaya L, et al.* Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48(1):60-70; °*Komossa K, et al.* Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(3):CD006654	°BNF: non licenziato per l'uso nei bambini °Guida all'uso dei farmaci nei bambini: non presente Indicazioni riportate: quelle per cui si richiede l'autorizzazione	L'olanzapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in RCT nel trattamento della schizofrenia nell'adolescente e nel disturbo bipolare ad insorgenza precoce. L'efficacia del farmaco nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce (quelle del bambino) è limitata. Possibile comparsa di diversi effetti collaterali che vanno monitorati e che a volte richiedono la sospensione del trattamento. L'indicazione all'utilizzo degli antispicotici atipici è discussa in letteratura con il richiamo alla necessità di condurre ulteriori RCT nel bambino (nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce) e anche nell'adolescente
OSSICODONE	Nessuna	Riportata nel BNF e nei bambini da 1 mese a 12 aa e da 12 aa a 18 aa	Trattamento del dolore da moderato a severo	°*Ali S, et al* Pain management of musculoskeletal injuries in children: current state and future directions. Pediatr Emerg Care 2010;26(7):518-24	°*Miner JR, et al.* Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. Acad Emerg Med. 2008;15(12):1234-40; °*Kokki H, et al.* Oxycodone vs placebo in children with undifferentiated abdominal pain: a randomized,	°BNF: non licensiato per l'uso nei bambini. °Guida all'uso dei farmaci nei Bambini: non presente. Indicazioni riportate: quelle per cui si richiede	

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
		Nessuna			double-blind clinical trial of the effect of analgesia on diagnostic accuracy. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005159(4):320-5; °*Silvasti M, et al.* Efficacy and side effects of tramadol versus oxycodone for patient-controlled analgesia after maxillofacial surgery. Eur J Anaesthesiol. 1999;16(12):834-9	l'autorizzazione	
QUETIAPINA	Nessuna	Riportata nel BNF nei pazienti con età tra 12-18 anni . Non presente in Guida all'uso dei farmaci per i bambini Nessuna. Risulta per adulti	Schizofrenia, disturbo bipolare, nell'adolescente (dai 12 anni)	Vedasi Clopazina	°*DelBello MP, et al,* A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2009;11(5):483-93; °*DelBello MP, et al.*A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006;45(3):305-13.	°BNF: non licensiato per l'uso nei bambini °Guida all'uso dei farmaci nei bambini: non riportato Indicazioni riportate: quelle per cui si richiede l'autorizzazione	La Quetiapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in pochi RCT (prodotti dallo stesso gruppo) nel trattamento della schizofrenia e nel disturbo bipolare ad insorgenza precoce nell'adolescente. Nei RCT non sono stati reclutati pazienti in età pediatrica. L'indicazione all'utilizzo degli antispicotici atipici è discussa in letteratura con il richiamo alla necessità di condurre ulteriori RCT nel bambino (nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce) e anche nell'adolescente
SUMATRIPTAN	Nessuna	Riportata nel BNF per uso orale dall'età di 6 aa e per uso sottocutaneo e endonasale dai 10 aa. Non presente in Guida all'uso dei farmaci nei	Trattamento della crisi di emicrania	°*Eiland LS, Hunt MO.* The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89; °*Barnes N, et al.* Migraine headache in children. Clin Evid. 2006;(15):469-75 °*Lewis D, et al.* American	°*Damen L, et al.* Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302 °*Silver S et al.* Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.	Le compresse e la formulazione sottocutanea non sono autorizzate nel bambino. Indicazione riportata: quella per cui si richiede l'autorizzazione	L'uso del sumatripan è raccomandato nei casi che non rispondano alla terapia convenzionale della crisi di emicrani che prevede l'uso del paracetamolo o

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
		bambini L'utilizzo del prodotto per Spray Nasale in bambini al di sotto di 12 anni di età non è raccomandato a causa di dati di sicurezza ed efficacia insufficienti.		Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24			dell'ibuprofene. Nelle LG dell'American Accademy of Neurology viene consigliato l'utilizzo della formulazione per via nasale a partire dai 12 anni di età.
TRAMADOLO	nessuna	Riportata nel BNF per bambini 12-18 anni; Guida uso farmaci nei Bambini non presente Adulti e adolescenti oltre i 12 anni e Bambini: Contramal gocce – soluzione iniettabile: in bambini con età superiore ad un anno, la dose singola è di 1–2 mg/kg di peso corporeo, ripetibile dopo 1 ora in caso di persistenza del dolore, fino a 3–4 somministrazioni al giorno. Le	Dolore moderato-severo. Dolore post-operatorio	°*Bozkurt P.* Use of tramadol in children. Paediatr Anaesth. 2005;15(12):1041-7.	Sono presenti 37 RCT che riguardano pazienti da 3 m-18 anni (fonte: Fontiguerra et al Arch Dis Child 2010;95:749-753) °*Ali SM, et al.* Tramadol for pain relief in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison with dextromethorphan. Laryngoscope. 2008;118(9):1547-**9** °*Choudhuri AH, et al.* Comparison of caudal epidural bupivacaine with bupivacaine plus tramadol and bupivacaine plus ketamine for postoperative analgesia in children. Anaesth Intensive Care. 2008;36(2):174-9 ; °*Hullett BJ, et al* Tramadol vs morphine during adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. Paediatr Anaesth. 2006;16(6):648-53; °*Ozalevli M, et al.* Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. Paediatr Anaesth. 2005;15(11):979-84; °*Finkel JC, et al.* An evaluation of the efficacy and tolerability of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of postsurgical pain in children. Anesth Analg. 2002;94(6):1469-73	BNF: non licenziato per l'uso nei bb<12 aa. Indicazioni riportate: quelle per cui si chiede l'autorizzazione	Diversi RCT condotti in pazienti in età pediatrica hanno dimostrato l'efficacia ed il profilo di sicurezza nel controllo del dolore con un uso per via orale, e.v. e epidurale (nel dolore post-operatorio)

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
		altre formulazioni di Contramal e Contramal SR non sono adatte per bambini di età inferiore ai 12 anni.					
COLCHICINA	Nessuna	Riportata nel BNF e Guida all'uso dei farmaci nei bambini Nessuna	Profilassi della febbre familiare mediterranea	°*Kallinich T, et al.* Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. Pediatrics. 2007;119(2):e474-8; °*Lehman TJ,et al.* Long-term colchicine therapy of familial Mediterranean fever. J Pediatr 1978;93:876-78 ; °*Majeed HA, et al.* Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). J Pediatr 1990;116 :997-99; °*Koşan C.* Once-daily use of colchicine in children with familial Mediterranean fever. Clin Pediatr (Phila). 2004;43(7):605-8.	°*Dinarello CA, et al.* Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: a double-blind trial. N Engl J Med 1974;291 :934-37	Guida all'uso dei farmaci per i bambini: le compresse non sono autorizzate per la profilassi della febbre familiare mediterranea. Indicazioni: quella per cui si richiede l'autorizzazione	La colchicina è efficace nel 90% dei casi nella prevenzione dei casi di ricorrenza di attacchi di FFM. E' in grado di ridurre anche la complicanza temibile della FFM: l'amiloidosi
DICLOFENAC	Malattie reumatiche a localizzazione articolare: artrite reumatoide, osteoartrosi. Malattie reumatiche a localizzazione extra-articolare: periartriti, borsiti, tendiniti, miositi, lombosciatalgie.	Il prodotto non deve essere utilizzato al di sotto dei 14 anni.	Trattamento dell'artrite idiopatica giovanile (>6 mesi); Trattamento del dolore post operatorio (uso orale o rettale, no i.m)		SI Artrite Idiopatica Giovanile °*Leak AM, et al.* A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1988;6(2):157-60 °*Haapasaari J, et al.* Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. Scand J Rheumatol. 1983;12(4):325-30. **SI Dolore Postoperatorio** (metanalisi dei RCT della Cochrane) *Standing JF, et al. Diclofenac for acute pain in children. Cochrane Database Syst*	BNF for children: non licenziato nel bambino <1 anno; non licenziato > 6 anni nel dolore postoperatorio; licenziato >1 anno nell' AIG. Guida all'uso dei farmaci per i bambini: licenziato >1 anno nell' AIG. Indicazioni: quelle per cui si richiede	Il problema riguarda l'assenza in Italia di adeguate formulazioni del farmaco per un uso pediatrico

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
	Flogosi ed edemi di origine post-traumatica.				*Rev 2009;(4):CD005538*	l'autorizzazione	
INDOMETACINA	nessuna	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci nei Bambini per un uso e.v.,nella chiusura del dotto arterioso nessuna	Chiusura del dotto arterioso pervio (PDA) nei neonati pretermine	°*Malviya M, et al.* Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD003951	°*Cooke L,* et al**.** Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003745; °*Jones LJ,* et al. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96(1):F45-52	Guida all'uso dei farmaci nei bambini: la soluzione ev di 1 mg è autorizzata per la chiusura del dotto arterioso nel bambino pretermine. Indicazioni riportate: quella per cui si richiede l'autorizzazione	Nella PDA esistono numerosi trial randomizzati e revisioni sistematiche sull'uso dell'indometacina che hanno dimostrato l'efficacia nella chiusura del dotto arterioso nei neonati pretermine. Sembra essere parimenti efficace rispetto all'ibuprofene.
MELOXICAM	Nessuna	Riportata nel BNF per uso orale per i pazienti con età tra 12-16 anni Il prodotto non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ai 15 anni.	Trattamento del dolore e/o dello stato infiammatorio nei pazienti >2 anni con artrite idiopatica giovanile intolleranti ad altri FANS		°*Ruperto N, et al.* Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. Arthritis Rheum. 2005;52(2):563-72	BNF: non licenziato < 16 anni; Indicazioni riportate: quelle per cui si richiede l'autorizzazione	E' stato pubblicato un solo RCT multicentrico. I presunti minori effetti collaterali del meloxicam rispetto ad altri FANS non sono dimostrati. E' possibile la monosomministrazione giornaliera, che non ha chiare evidenze di una maggiore compliance al trattamento in età pediatrica
TOSSINA BOTULINICA A	Indicato per il trattamento: - del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale e delle distonie focali	Riportata nel BNF e Guida all'uso dei farmaci nei bambini	Trattamento del blefarospasmo, spasmo emifacciale, torcicollo spasmodico,	°*Tilton A,* Pharmacologic treatment of spasticity in children.Semin Pediatr Neurol. 2010;17(4):261-7; °*Vaile L, Finlay F.* Is injection of botulinum toxin	**Spasticità:** *Ryll U,et al.* Effects of leg muscle botulinum toxin A injections on walking in children with spasticity-related cerebral palsy: a systematic review.Dev Med Child Neurol 2011;53(3):210-6 ; °*Hoare BJ, et al.* Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the	Non autorizzato l'uso nel bambino. Indicazioni riportate: quelle per cui si richiede l'autorizzazione	

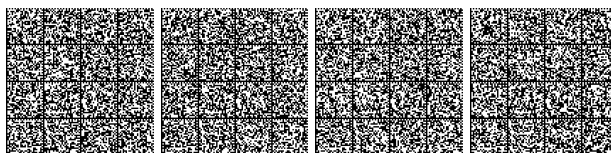
ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
	associate; - della distonia cervicale (torcicollo spasmodico); - della spasticità focale: - associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale, di due anni di età o superiore; - del polso e della mano in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale. - Iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico (FARMACO AD USO OSPEDALIERO)	La sicurezza e l'efficacia del farmaco nel trattamento del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale o della distonia cervicale non sono state dimostrate nei bambini (di età inferiore a 12 anni). La sicurezza e l'efficacia di BOTOX nel trattamento dell'iperidrosi primaria delle ascelle non sono state studiate in bambini di età inferiore a 12 anni.	spasticità dovuta a paralisi cerebrale; Scialorrea da cause diverse; Trattamento sintomatico del morbo di Hirschsprung	type A effective in the treatment of drooling in children with cerebral palsy? Arch Dis Child. 2006;91(10):862-3; °*Patrus B, et al.* Intrasphincteric botulinum toxin decreases the rate of hospitalization for postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. J Pediatr Surg. 2011;46(1):184-7	upper limb in children with spastic cerebral palsy Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003469 **SI Scialorrea:** °*Alrefai AH, et al.* Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111(1):79-82.		
ACTH	encefalopatia mioclonica infantile con ipsaritmia		Add-on: ESES, S. di Lennox-Gastaut, Gravi encefalopatie epilettiche	ESES. Inutsuka, 2006 Tassinari, 2000 report clinici. Pareri di esperti: Meierkord, 2004 Lennox e encefalopatie: pareri di esperti: Schmidt, 2000, Alvarez, 1998; Arnold, 1996, Pisani, 1989; Yamatogi 1979	no		Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche
ETOSUCCIMIDE			Add-on: ESES, Epileptic Negative Myoclonus	ESES: Inutsuka, 2006; Liukkonen, 2010 Lennox: Schmidt, 2005 report clinici in add on Mioclono negativo . Pareri di esperti: Rubboli, 2006	no		Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
				Capovilla 1999; Oguni 1998; Capovilla 2000 report clinici in add on e monoterapia Pareri di esperti: Glauser, 2004			
LAMOTRIGINA	2-12 anni: Monoterapia: assenze tipiche; Add on: crisi focali e TC Gen, S. di L-G		Monoterapia: > Di 12 anni: sindrome di Janz	Studi in aperto Morris, 2004 Bodenstein-Sachar, 2011 Paereri di esperti: Mantoan 2011; Montouris 2009; Auvin 2008; Verrotti 2006	no		Considerato di prima scelta nellle LG NICE anche se si specifica che non è autorizzato per questo uso in UK
LEVETIRACETAM	Forme focali: Monoterapia: >16 anni; Add on: > 1 mese S di Janz dai 12 anni Forme gen: add-on: epilessia gen. Idiopatica;		Monoterapia: > Di 12 anni: sindrome di Janz ESES Add-on in Assenze Tipiche	Studi in aperto : Verrotti, 2008 Studi in aperto: Capovilla 2004, Aeby 2005, Atkins 2011 Pareri di esperti: Verrotti 2010, Striano 2008; Montouris, 2009; Di Bonaventura 2005 Pareri di esperti: Mantoan, 2011 Lyseng-Williamson , 2011; Auvin, 2007; Wheless, 2007 ; Verrotti,2006; Di Bonaventura 2005 Sharpe, 2008; Specchio, 2006 ; Specchio 2007; Labate 2006	si Noachtar 2008 RCT Fattore, 2011 Larson in press		S di Janz: Considerato di prima scelta nelle LG NICE in alternativa al VPA in monoterapia anche se si specifica che è autorizzato solo in add on in questa sindrome in UK ASSENZE: LG NICE: opzione possibile in add on
RUFINAMIDE	Add-on: Sindrome di Lennox-Gastaut > 4 anni		Add on in gravi encefalopatie epilettiche > 4 anni	Studi in aperto, terapia aggiuntiva Coppola, 2011. Pareri di esperti : Coppola 2011	no		
TOPIRAMATO	monoterapia negli adulti, negli adolescenti e nei bambini da 2 anni in su che hanno convulsioni generalizzate con crisi tonico-cloniche e/o convulsioni parziali		Assenze tipiche farmacoresistenti	Studi clinici: Cross 2002 Pareri di esperti: Ormrod 2001, Cross 2004	no		Opzione considerata possibile nelle LG NICE. Si specifica che il suo uso non è autorizzato in UK per questa condizione.

ALLEGATO P8 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2010-11, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
ZONISAMIDE	No		Gravi encefalopatie epilettiche > 4 anni in add on Assenze tipiche farmacoresistenti	Kelemen, 2011 studio in aperto, casistiche cliniche Pareri di esperti: Arzimanoglou 2006 Studio clinico: Marinas, 2009	No		Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche Opzione possibile nelle LG NICE. Si specifica che il suo uso non è autorizzato in UK per questa condizione.
CLOBAZAM	no		Epilessie gravi farmacoresistenti maggiori di tre anni di età	Studi in aperto Shimizu 2003; Montenegro 2001; Anon 1991; Keene 1990 ; Guberman 1990; Vajda 1985 Pareri di esperti: Allen 1983; Gastaut 1979	si RCT bambini : Ng, 2011; Conry 2009; Keene 1990 Adulti: Koeppen 1987; Schmidt 1986		Nelle LG NICE opzione possibile in add on per il trattamento di vari tipi di crisi o s epilettiche
MIDAZOLAM	premedicazione induzione di AG sedazione in ICU e per procedure chirurgiche/diagnostiche		Trattamento dello stato di male epilettico o delle crisi subentranti > 1 mese di età		si Silbergleit 2012; Sreenath, 2010 UN RCT nel neonato con dati negativi: Boylan 2004 RCT bambini intranasale: Holsti 2010		Nelle LG NICE opzione possibile nello SE refrattario anche se si specifica che non è autorizzato in UK per l'indicazione

ALLEGATO P9 – LUGLIO 2012

FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

ATC = R (apparato respiratorio)

Principio attivo	**Indicazioni terapeutiche autorizzate**	**Indicazione pediatrica autorizzata**	**Posologia pediatrica autorizzata**	**Uso off-label che si vuole autorizzare**	**Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico**	**Presenza di almeno 1 RCT SI/NO**	**BNF Children 2009 Guida Farmaci 2003**	**Note**
AMINOFILLINA	Asma bronchiale - affezioni polmonari con componente spastica bronchiale.	nessuna	Riportata posologia pediatrica per la specialità TEFAMIN nei BAMBINI per le forme: sciroppo, somministrazione orale, rettale, intramuscolo, i.v.	Forma orale: prevenzione dell'asma Forma i.v.: asma severa	1) Seddon P et al. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25 *(2734 bambini)* 2) Mitra A et al. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18 *(380 bambini > 2 anni)*. 3) Roberts G et al.m (North West Thames Asthma Study Group). Intravenous salbutamol bolus compared with an aminophylline infusion in children with severe asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2003 Apr;58(4):306-10 *(44 bambini e adolescenti 1-16 anni)*.	**SI**	Broncoostruzione reversibile, asma acuta severa	Indicazione a supporto della forma orale nella prevenzione dell'asma e della forma i.v. nell'asma severa. Gli studi sono ritenuti ancora non conclusivi. FARMACO PEDIATRICO
BECLOMETASONE	Asma, riniti, rinosinusiti e rinofaringiti	asma	Riportata posologia pediatrica per BAMBINI e per l'indicazione rinite BAMBINI > 6 anni	broncospamo recidivante e broncodisplasia	1) Castro-Rodriguez JA & Rodrigo GJ.Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics. 2009 Mar;123(3) *(3592 bambini)*. 2) Papi A et al. (BEclomethasone and Salbutamol Treatment (BEST) for Children Study Group). Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. Allergy. 2009 Oct;64(10):1463-71 *(276 bambini 1-4 anni)*. 3) Ermers MJ et al. (RSV Corticosteroid Study Group).The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ. 2009 Mar 31;338:b897 *(243*	**SI**	Profilassi dell'asma	Evidenze contrastanti nel wheezing (in bambini piccoli). Efficacia dimostrata in associazione con il broncodilatatore. Necessari studi che documentino efficacia nel viral wheezing. Non c'è razionale per

ALLEGATO P9 – LUGLIO 2012

Principio attivo	**Indicazioni terapeutiche autorizzate**	**Indicazione pediatrica autorizzata**	**Posologia pediatrica autorizzata**	**Uso off-label che si vuole autorizzare**	**Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico**	**Presenza di almeno 1 RCT SI/NO**	**BNF Children 2009 Guida Farmaci 2003**	**Note**
					bambini <13 mesi).			inserire beclometasone e non altri steroidi inalatori (ad es. salbutamolo, budesonide, fluticasone, salmeterolo).
SALBUTAMOLO	Asma bronchiale, broncopatia ostruttiva con componente asmatica.	Nessuna	Riportata posologia pediatrica per BAMBINI	broncospasmo recidivante, bronchiolite, broncodisplasia	Bronchiolite 1) Karadag B et al. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis--a clinical trial. Respiration. 2008;76(3):283-7 *(69 bambini)* Broncodisplasia Nessun RCT a sostegno dell'efficacia Broncospasmo recidivante 1) Rubilar L et al. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. Pediatr Pulmonol. 2000 Apr;29(4):264-9. (123 bambini 1-24 mesi). 2) Papi A et al. (BEclomethasone and Salbutamol Treatment (BEST) for Children Study Group). Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. Allergy. 2009 Oct;64(10):1463-71 (*276 bambini 1-4 anni*).	**SI**	Asma e altre condizioni associate al broncospasmo.	Gli studi più recenti non supportano l'efficacia nella bronchiolite, efficacia dimostrata solo in associazione con steroidi
TERBUTALINA SOLFATO	Asma bronchiale, broncopatia ostruttiva con componente asmatica.	nessuna	Riportata posologia pediatrica per BAMBINI di età superiore a 6 anni	asma bronchiale	1) Bogie AL et al. Comparison of intravenous terbutaline versus normal saline in pediatric patients on continuous high-dose nebulized albuterol for status asthmaticus. Pediatr Emerg Care. 2007 Jun;23(6):355-61 *(49 bambini 2-17 anni).* 2) Wheeler DS et al. Theophylline versus terbutaline in treating critically ill children with status asthmaticus: a prospective,	**SI**	Asma e altre condizioni associate al broncospasmo.	Via sistemica: non è provato il vantaggio vs l'areosol FARMACO PEDIATRICO

ALLEGATO P9 – LUGLIO 2012

Principio attivo	Indicazioni terapeutiche autorizzate	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI/NO	BNF Children 2009 Guida Farmaci 2003	Note
					randomized, controlled trial. Pediatr Crit Care Med. 2005 Mar;6(2):142-7 *(40 bambini 3-15 anni)*. 3) Lee MY et al. Comparison of the effects of nebulized terbutaline with or without intravenous betamethasone on exhaled nitric oxide in children with acute asthma attack. J Microbiol Immunol Infect. 2006 Feb;39(1):33-8 *(22 bambini)*.			
MAGNESIO SOLFATO	Prevenzione e controllo degli attacchi convulsivi	nessuna	no	asma acuta	1) Mahajan P et al. Comparison of nebulized magnesium sulfate plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with acute exacerbations of mild to moderate asthma. J Emerg Med. 2004 Jul;27(1):21-5 2) Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Oct;154(10):979-83. (*30 bambini 6-18 anni*). 3) Gürkan F et al. Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. Eur J Emerg Med. 1999 Sep;6(3):201-5. (*20 bambini*). 4) Ciarallo L, et al. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr. 1996 Dec;129(6):809-14. *(31 bambini 6-18 anni)*	**SI**	Riportata come indicazione unlicensed;	Appartenente ad altre categorie ATC (A, B e N)

12A09091

Alfonso Andriani, *redattore*
Delia Chiara, *vice redattore*

(WI-GU-2012-SON-160) Roma, 2012 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **— presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma ☎ 06-85082147**
- **— presso le librerie concessionarie riportate nell'elenco consultabile sui siti www.ipzs.it e www.gazzettaufficiale.it.**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato
Direzione Marketing e Vendite
Via Salaria, 1027
00138 Roma
fax: 06-8508-3466
e-mail: informazioni@gazzettaufficiale.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando i dati fiscali (codice fiscale e partita IVA, se titolari) obbligatori secondo il DL 223/2007. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO (salvo conguaglio)
validi a partire dal 1° GENNAIO 2012

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

		CANONE DI ABBONAMENTO	
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	*(di cui spese di spedizione € 257,04)**	- annuale	€ **438,00**
	*(di cui spese di spedizione € 128,52)**	- semestrale	€ **239,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	*(di cui spese di spedizione € 19,29)**	- annuale	€ **68,00**
	*(di cui spese di spedizione € 9,64)**	- semestrale	€ **43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della UE:		
	*(di cui spese di spedizione € 41,27)**	- annuale	€ **168,00**
	*(di cui spese di spedizione € 20,63)**	- semestrale	€ **91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	*(di cui spese di spedizione € 15,31)**	- annuale	€ **65,00**
	*(di cui spese di spedizione € 7,65)**	- semestrale	€ **40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	*(di cui spese di spedizione € 50,02)**	- annuale	€ **167,00**
	*(di cui spese di spedizione € 25,01)**	- semestrale	€ **90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, e dai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	*(di cui spese di spedizione € 383,93)**	- annuale	€ **819,00**
	*(di cui spese di spedizione € 191,46)**	- semestrale	€ **431,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A ed F comprende gli indici mensili

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
	serie generale	€ 1,00
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€ 1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€ 6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

PARTE I - 5ª SERIE SPECIALE - CONTRATTI ED APPALTI		
*(di cui spese di spedizione € 128,06)**	- annuale	€ **300,00**
*(di cui spese di spedizione € 73,81)**	- semestrale	€ **165,00**

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II		
*(di cui spese di spedizione € 39,73)**	- annuale	€ **86,00**
*(di cui spese di spedizione € 20,77)**	- semestrale	€ **55,00**

Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione) € 1,00 (€ 0,83+ IVA)

Sulle pubblicazioni della 5° Serie Speciale e della Parte II viene imposta I.V.A. al 21%.

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo € **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni - SCONTO 5% € **180,50**
Volume separato (oltre le spese di spedizione) € 18,00
I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita (in abbonamento ed a fascicoli separati) anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi anche ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste. Eventuali fascicoli non recapitati potrannno essere forniti gratuitamente entro 60 giorni dalla data di pubblicazione del fascicolo. Oltre tale periodo questi potranno essere forniti soltanto a pagamento.

N.B. - La spedizione dei fascicoli inizierà entro 15 giorni dall'attivazione da parte dell'Ufficio Abbonamenti Gazzetta Ufficiale.

RESTANO CONFERMATI GLI SCONTI COMMERCIALI APPLICATI AI SOLI COSTI DI ABBONAMENTO

* tariffe postali di cui alla Legge 27 febbraio 2004, n. 46 (G.U. n. 48/2004) per soggetti iscritti al R.O.C.